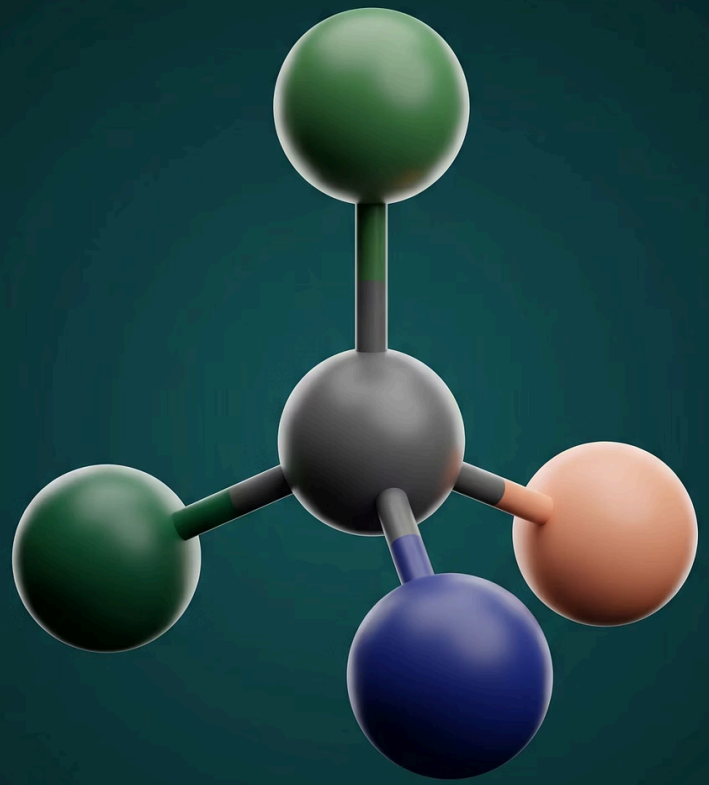


R ve S Konfigürasyonu

Cahn-Ingold-Prelog Kuralları: Moleküler Mimarideki Hassas Düzen

Ders Sunumu — *Teradigma*

Stereokimya: Şekil Kimliği Belirler

Bir molekülün kimliği yalnızca hangi atomlardan oluştuğuyla değil, bu atomların üç boyutlu uzayda nasıl dizildiğiyle belirlenir.

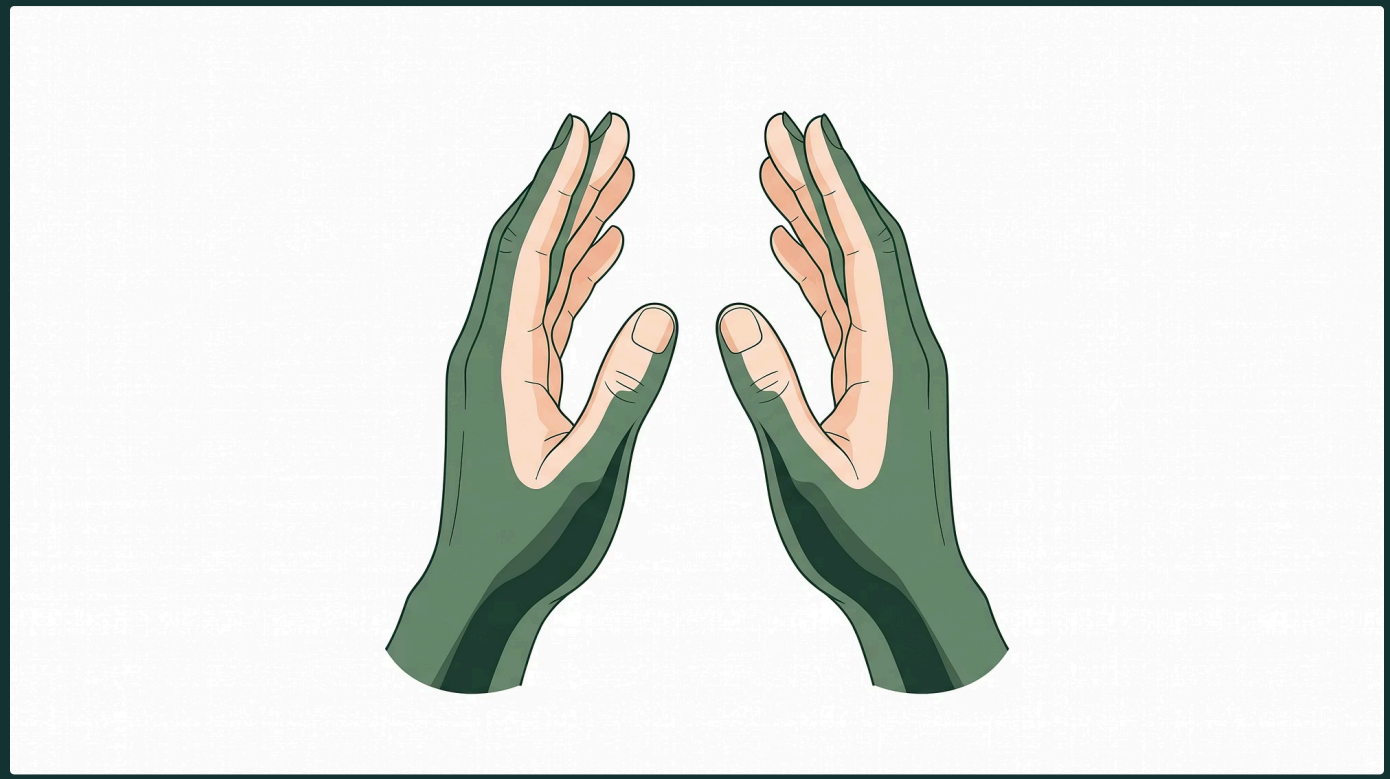
Üç Boyutlu Kimlik

Aynı formüle sahip iki molekül, uzaydaki yönelim farkıyla tamamen farklı biyolojik kimlikler taşıyabilir.

Stereokimya

Bu üç boyutlu dizilim bilimi **stereokimya** olarak adlandırılır.

> Şuursuz ve iradesiz atomların bir araya gelmesiyle oluşan yapıların "sağa" veya "sola" bakması, o molekülün kendi tercihi olamaz — bu yönelim, son derece hassas bir mimari düzenin ürünüdür.



Kiralite: Sağ El, Sol El

Kiralite (elilik), bir nesnenin aynadaki görüntüsüyle üst üste çakışamaması durumudur.

1 El Örneği

İnsanın sağ ve sol elleri en somut örneğidir; her iki el aynı yapıya sahip olmasına rağmen sağ eldiven sol ele uymaz.

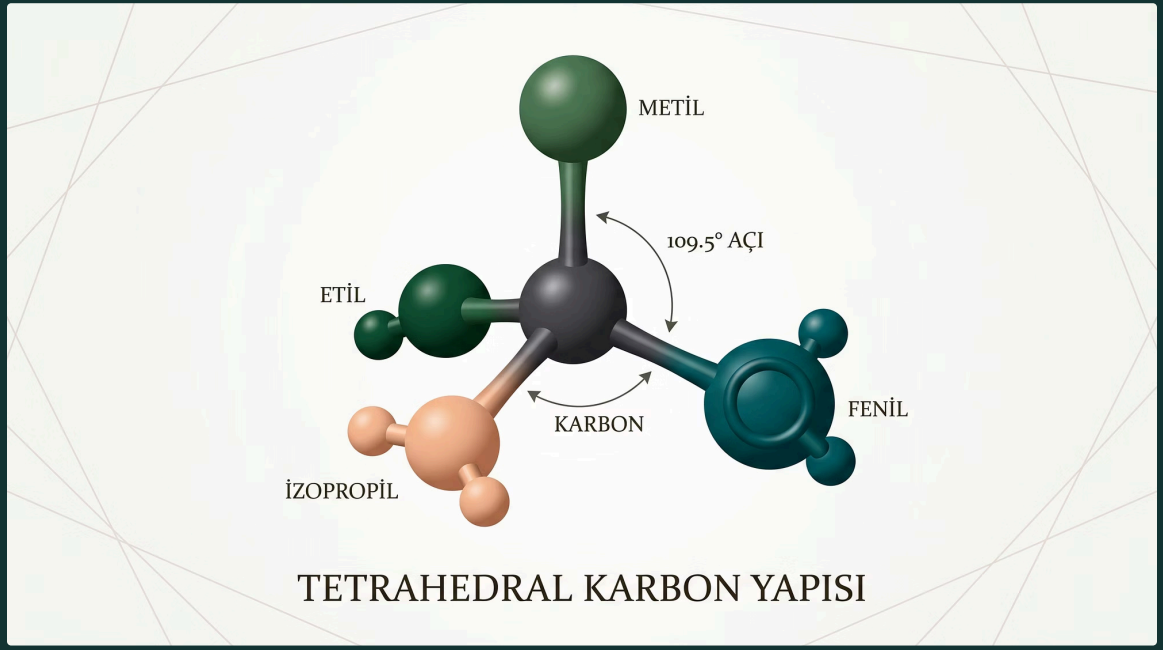
2 Moleküler Düzey

Moleküler düzeyde de bazı yapılar, ayna görüntüleriyle çakışamayan çiftler oluşturur.

3 Enantiomer

Bu çiftlere **enantiomer** denir.

Kiral Merkez Nedir?



TETRAHEDRAL KARBON YAPISI

Dört **farklı** grubun bağlı olduğu karbon atomu, kiral merkez olarak tanımlanır.

İki Olası Dizilim

Bu dört farklı grubun uzaydaki iki olası dizilimi birbirinin ayna görüntüsüdür.

Üst Üste Gelemez

Bu iki dizilim hiçbir döndürme veya çevirme işlemiyle üst üste getirilemez.

Yaygınlık

Organik ve biyolojik moleküllerin büyük çoğunluğunda kiral merkezler bulunur.

CIP Sistemi: Evrensel Bir Alfabe

1966 yılında kimyagerler R.S. Cahn, C. Ingold ve V. Prelog tarafından geliştirilen, IUPAC tarafından standartlaştırılan bu sistem:

1

Öncelik Sıralaması

Kiral merkezlere bağlı grupları belirli bir öncelik sırasına göre dizer.

2

R veya S Etiketi

Bu dizilimin yönüne göre molekülü **R** (Rectus – Sağ) veya **S** (Sinister – Sol) olarak etiketler.

3

Evrensel Dil

Tüm dünyada tek ve evrensel bir kimyasal dil oluşturur.

1. Adım: Atom Numarası Hiyerarşisi

CIP sisteminin temeli, kiral merkeze bağlı atomların çekirdeklerindeki proton sayısına (atom numarası, Z) göre sıralanmasıdır.

En Yüksek Z → 1. Öncelik
En yüksek atom numarası **1. öncelik** (en kıdemli) olarak atanır.

En Düşük Z → 4. Öncelik
En düşük atom numarası **4. öncelik** (en az kıdemli) olarak atanır.

Hidrojen (Z=1)
Organik moleküllerde Hidrojen neredeyse her zaman 4. sıradadır.

Atom Numarası Hiyerarşisi: Örnek

Kiral karbona Brom (Br, Z=35), Klor (Cl, Z=17), Flor (F, Z=9) ve Hidrojen (H, Z=1) bağlı olsun.

Öncelik Sırası

Br > Cl > F > H

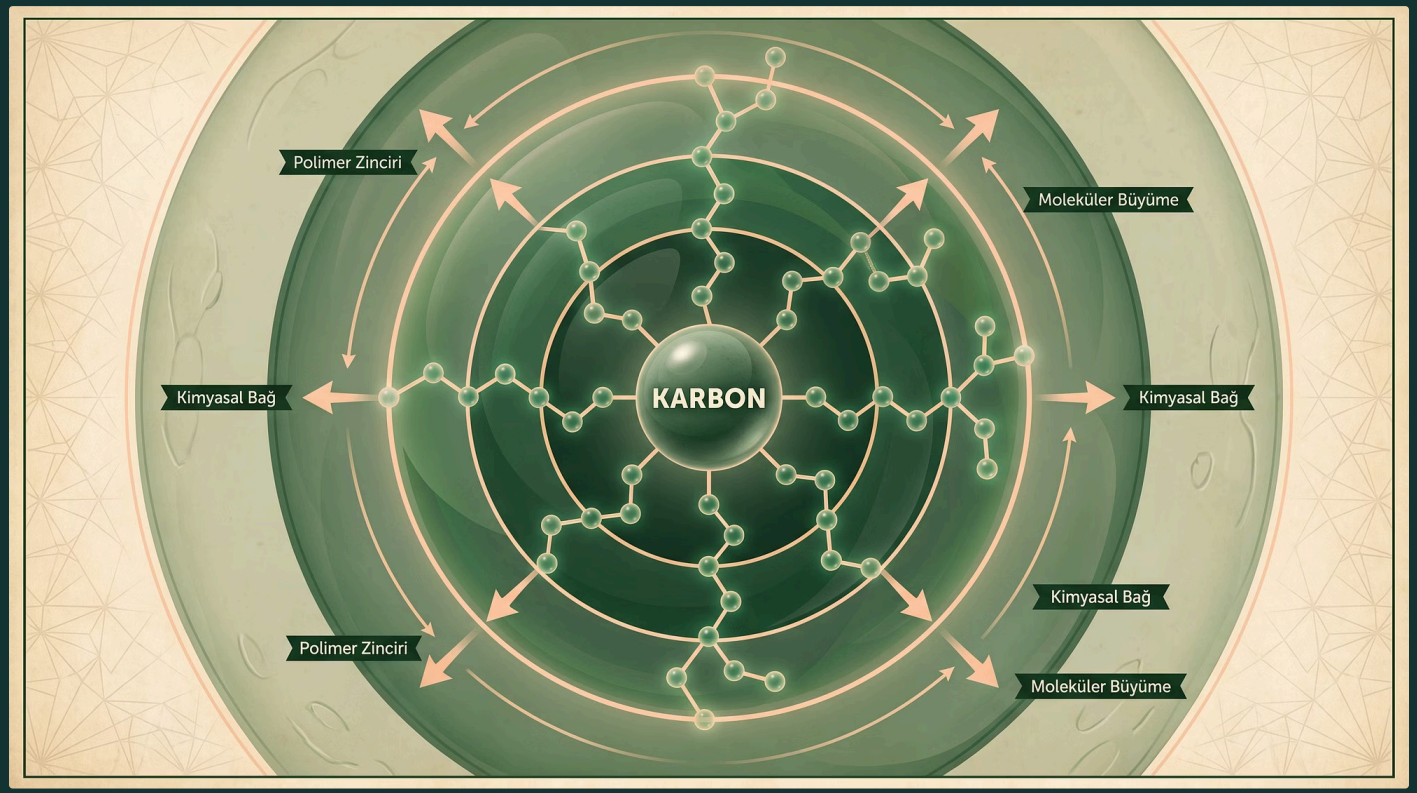
En Kıdemli

Br, 35 protonuyla "en kıdemli" gruptur.

Referans Noktası

H, tek protonu ile en sona yerleşir ve referans noktası olarak kullanılır.

2. Adım: Zincir Boyunca İlerleme



Kiral merkeze doğrudan bağlı atomlar aynı element olduğunda (çoğunlukla Karbon), zincir boyunca dışa doğru ilerlenir.

Küreler Yöntemi

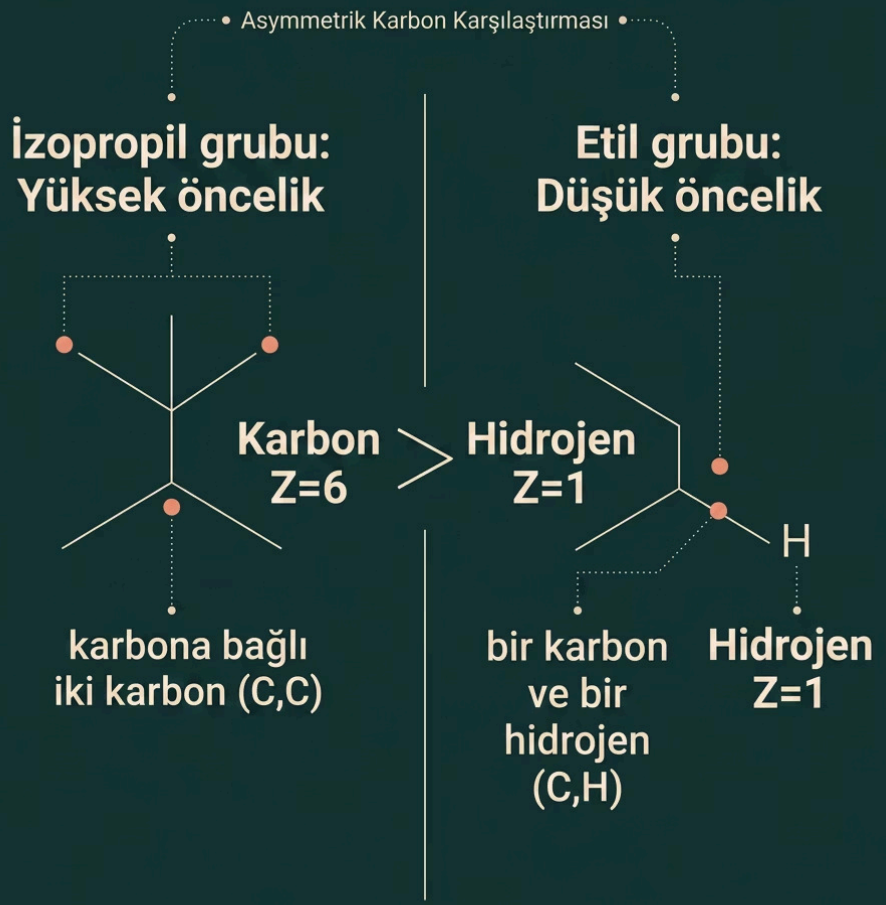
Kiral merkezden eşit uzaklıktaki atomlar sanal "küreler" içinde karşılaştırılır.

İlk Farklılık Noktası

İlk farkın görüldüğü noktaya **ilk farklılık noktası** denir; karar burada verilir.

Küreler Yöntemi: Örnek

Kiral merkeze bir tarafta izopropil, diğer tarafta etil grubu bağlı olsun; her ikisi de karbonla bağlanır.



1. **İzopropil Grubu**

   İzopropil grubundaki karbona bağlı: iki karbon (C, C).

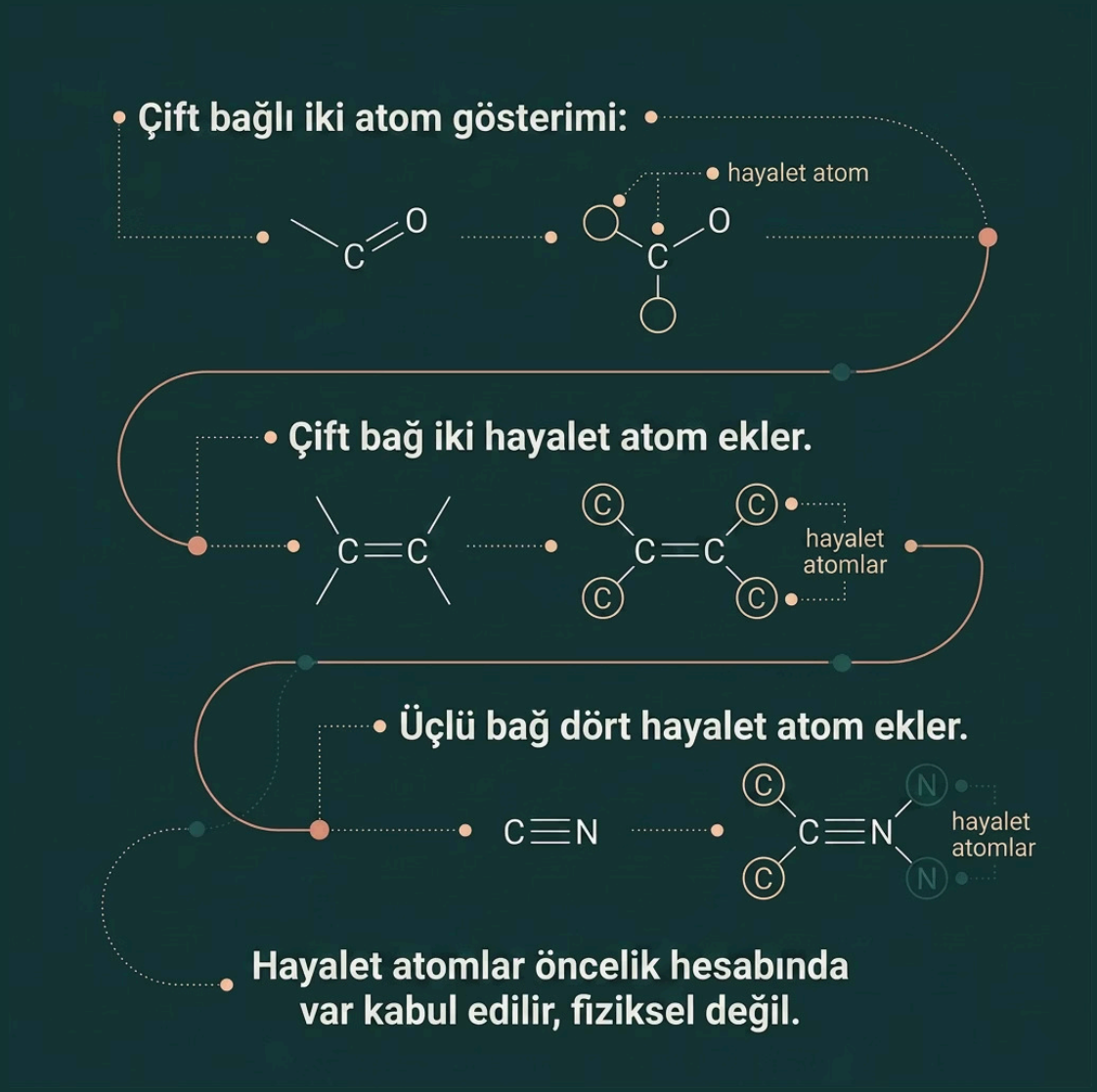
2. **Etil Grubu**

   Etil grubundaki karbona bağlı: bir karbon + bir hidrojen (C, H).

3. **Karar**

   Karbon (Z=6) > Hidrojen (Z=1) olduğundan izopropil grubu daha yüksek önceliği alır.

3. Adım: Hayalet Atomlar



Çift ve üçlü bağların öncelik sıralamasına dahil edilmesi için **hayalet atom** (phantom atom) yöntemi kullanılır.

Çift Bağ Kuralı

Çift bağlı iki atom, her biri karşı atoma ek bir "hayalet" tekli bağla bağlıymış gibi değerlendirilir.

Fiziksel Değil

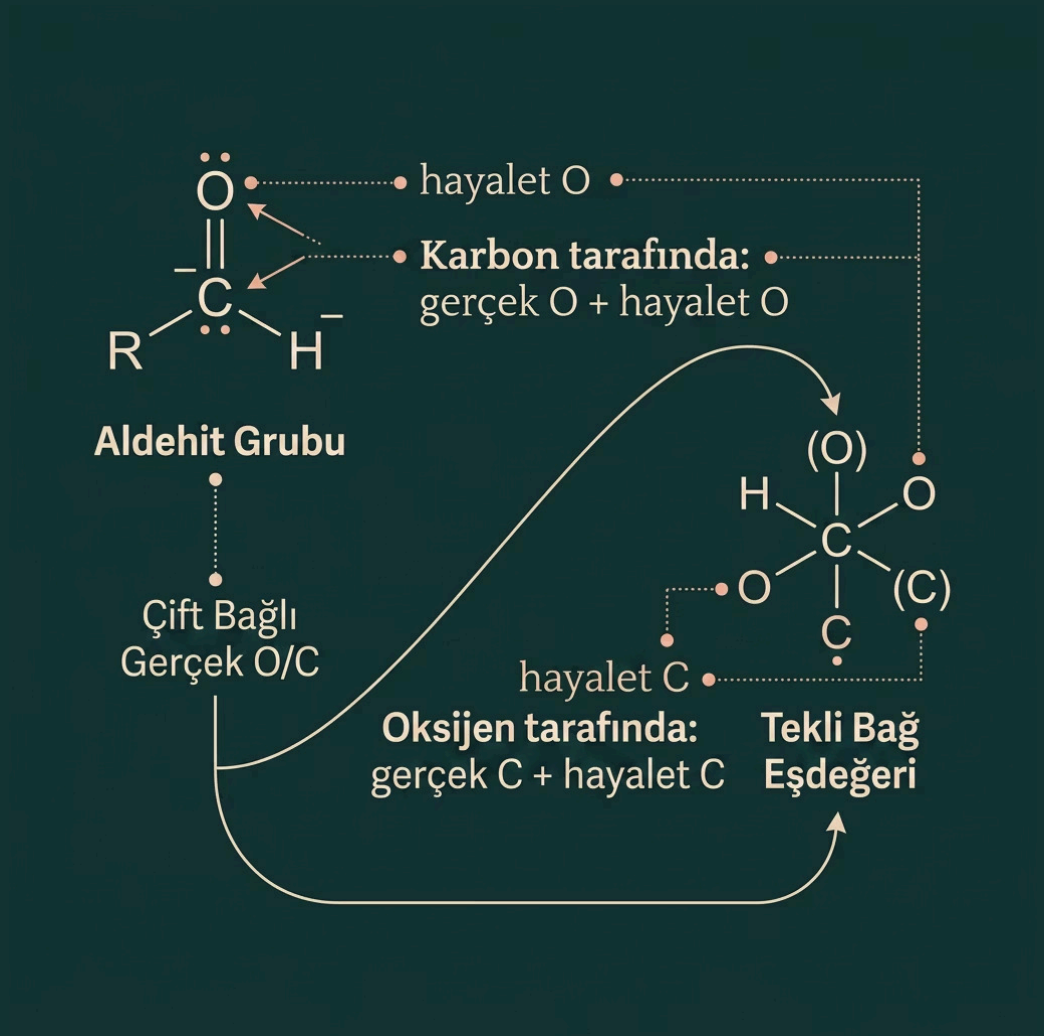
Bu hayalet atomlar fiziksel olarak mevcut değildir; yalnızca öncelik hesabında var kabul edilir.

Sayısal Dönüşüm

Bu sayede çoklu bağların getirdiği öncelik artışı sayısal bir veriye dönüştürülmüş olur.

Hayalet Atom: Örnek

Aldehit grubunda karbon, oksijene çift bağlıdır.



Karbon Tarafı

Bu karbon: bir gerçek O + bir hayalet O'ya tekli bağla bağlıymış gibi işlenir.

Oksijen Tarafı

O oksijen: bir gerçek C + bir hayalet C'ye bağlıymış gibi işlenir.

Sonuç

Böylece çift bağ, algoritmanın işleyebileceği tekli bağ eşdeğerlerine dönüştürülmüş olur.

4. Adım: R ve S Tayini

Öncelik sıralaması (1 › 2 › 3 › 4) tamamlandıktan sonra mutlak konfigürasyon belirlenir.

4. Grup Uzakta

Molekül, **4. grup gözlemciden uzaklaşacak** şekilde tutulur (sayfanın arkasına doğru).

Hayali Ok

1→2→3 sırasıyla hayali bir ok çizilir.

R ve S: Okun Yönü

R (Rectus — Sağ)

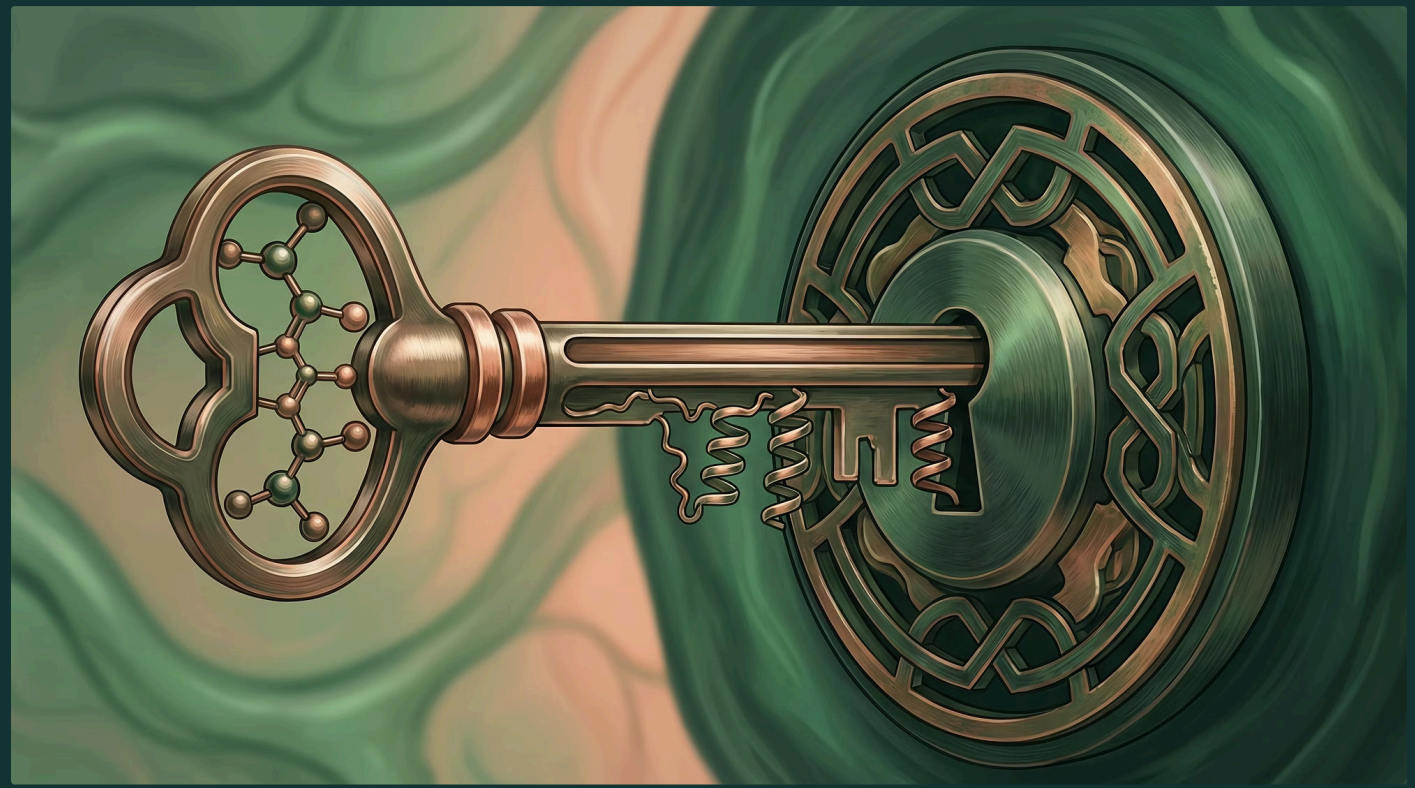
Ok **saat yönünde** dönüyorsa → R konfigürasyonu

S (Sinister — Sol)

Ok **saat yönünün tersine** dönüyorsa → S konfigürasyonu

> Bu basit görünen yön tayini, biyolojik sistemlerde şifa ile zehir arasındaki farkı belirler.

Anahtar-Kilit Uyumu: Easson-Stedman Hipotezi



Bir ilacın biyolojik etki oluşturabilmesi için hedef reseptörüne bağlanması gerekir. Easson-Stedman hipotezine göre:

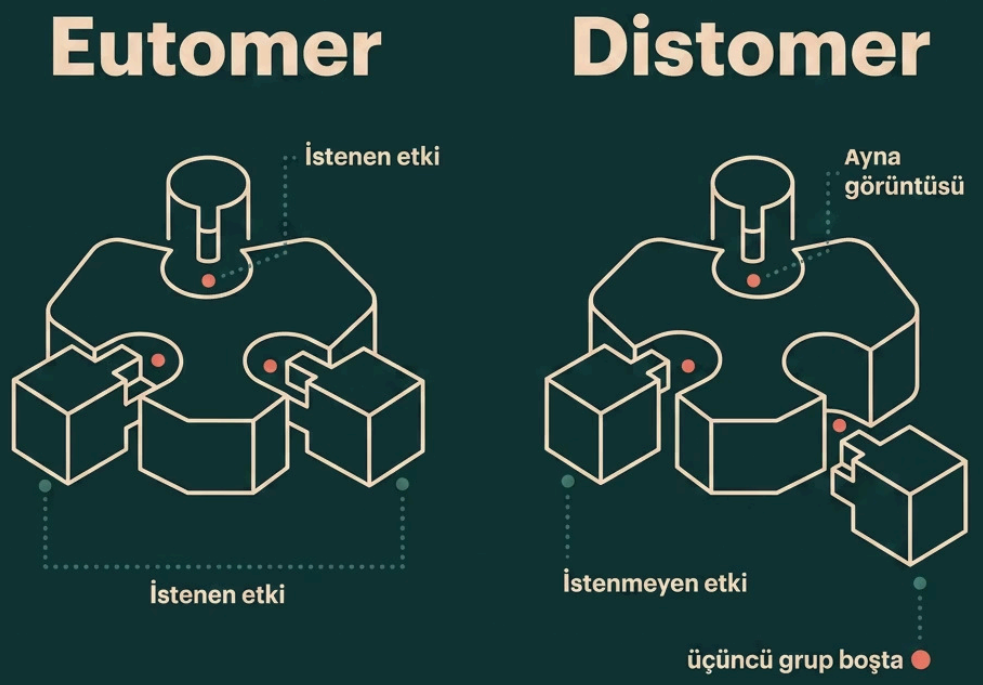
Üç Nokta Şartı

Reseptörün iki enantiomeri ayırt edebilmesi için ilaç-reseptör arasında **en az üç noktadan** spesifik etkileşim şarttır.

Tamamlayıcı Özellikler

Bu üç nokta; yük uyumu, hidrojen bağı kapasitesi ve hidrofobik uyum gibi tamamlayıcı özelliklerdir.

Eutomer ve Distomer



> Üç ayrı noktanın atomik ölçekte tam uyum sağlayacak şekilde üç boyutlu uzayda konumlandırılmış olması, kör bir rastlantıyla açıklanamaz.

Eutomer
Reseptörün üç tamamlayıcı bölgesine tam oturan, istenen etkiyi gösteren enantiomer.

Distomer
Ayna görüntüsü olduğundan en fazla iki noktaya temas edebilen, üçüncü grubu boşta kalan ya da reseptörle çarpışan enantiomer.

Talidomid Faciası: Bir Harfin Bedeli

1950'lerin sonunda hamile kadınlara sabah bulantısı için verilen Talidomid:

(R)-Talidomid

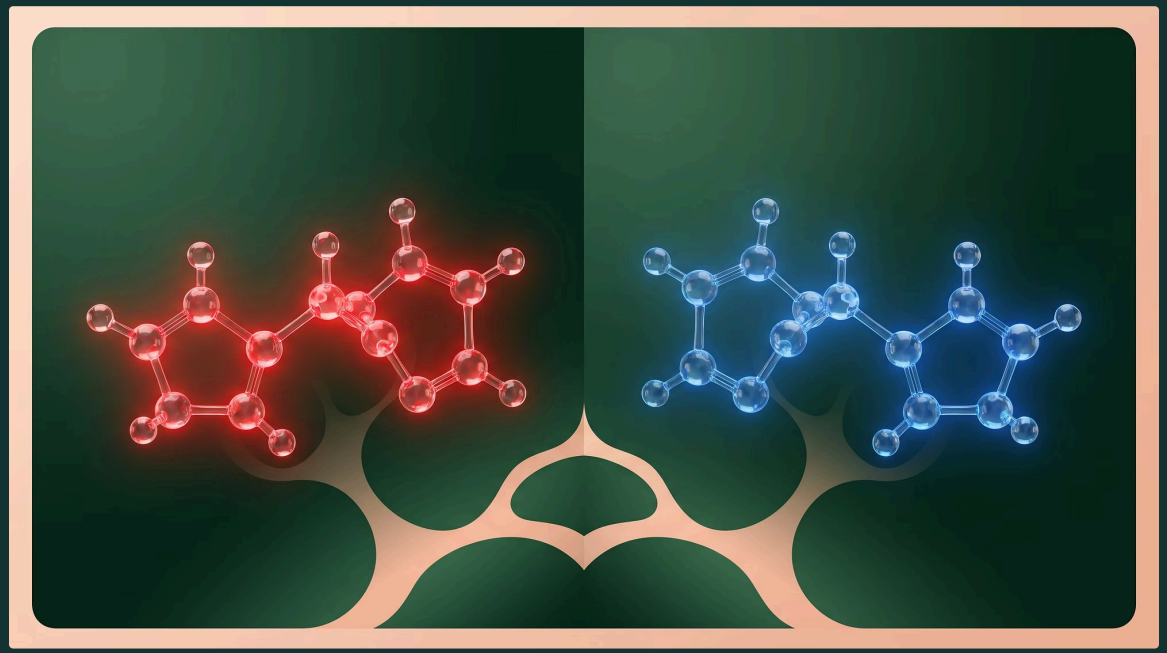
Masum bir yatıştırıcı.

(S)-Talidomid

Anne karnındaki bebeklerin uzuv gelişimini bozan ajan.

O dönem ilaçlar rasemik karışım (%50 R + %50 S) olarak veriliyordu; (S)-form, kritik bir proteine (Cereblon) bağlanarak bebeğin uzuv gelişimini yönlendiren genetik programı sekteye uğratıyordu.

Talidomid: Farkı Yaratan Neydi?



Atomlar aynı, bağlar aynı, kimyasal formül aynıydı.

Tek Fark

Tek fark: bir karbon atomunun uzayda sağa mı yoksa sola mı baktığıydı.

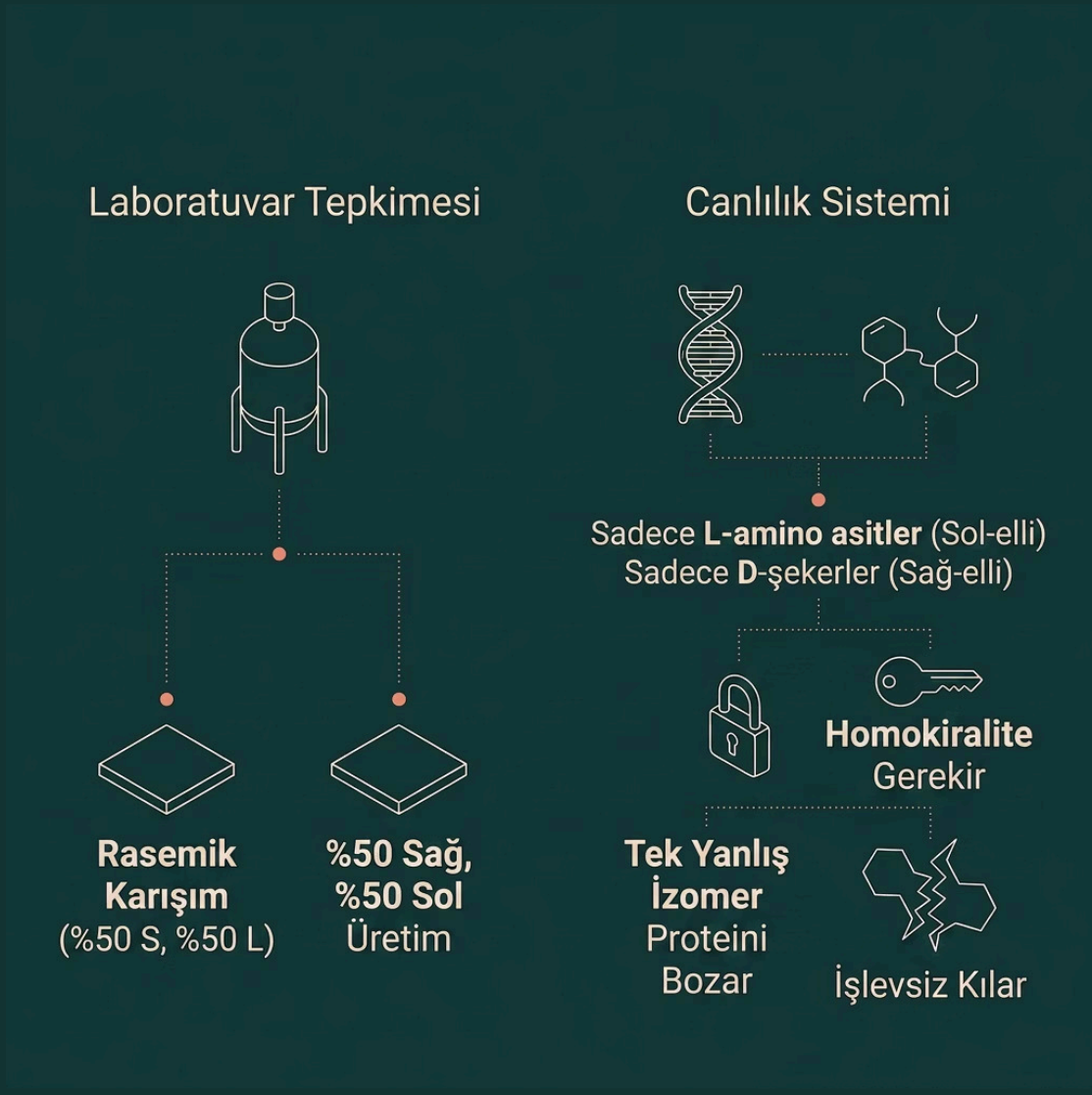
Şifanın Yeri

Bu, şifanın atomun zatında değil, onun **hassas diziliminde** saklı olduğunu gösterir.

Forma Dikkat

Maddeye değil, maddenin üzerindeki **forma ve yöne** dikkat etmek zorunludur.

Homokiralite: Canlılığın İnatçı Tercihi



Laboratuvarda yönlendirilmemiş kimyasal tepkimeler her zaman **rasemik karışım** (%50 sağ, %50 sol) üretir; fizik yasaları her iki formu eşit olasılıkta oluşturur.

L-Amino Asitler

Tüm canlılık, proteinlerinde yalnızca **L-amino asitleri** (sol-elli) kullanır.

D-Şekerler

DNA'sında ise yalnızca **D-şekerleri** (sağ-elli) yer alır.

Tek Hata Yeter

Tek bir yanlış izomerin protein zincirine girmesi, o proteinin üç boyutlu yapısını bozar ve işlevsiz hale getirir.

Homokiralite: Doğa Yasaları Neden Yetersiz Kalır?

Doğa Yasaları Tarafsız

Doğa yasaları sağ ve sol arasında bir ayrım yapmaz; rasemik ürün beklenirdir.

%100 Saflık

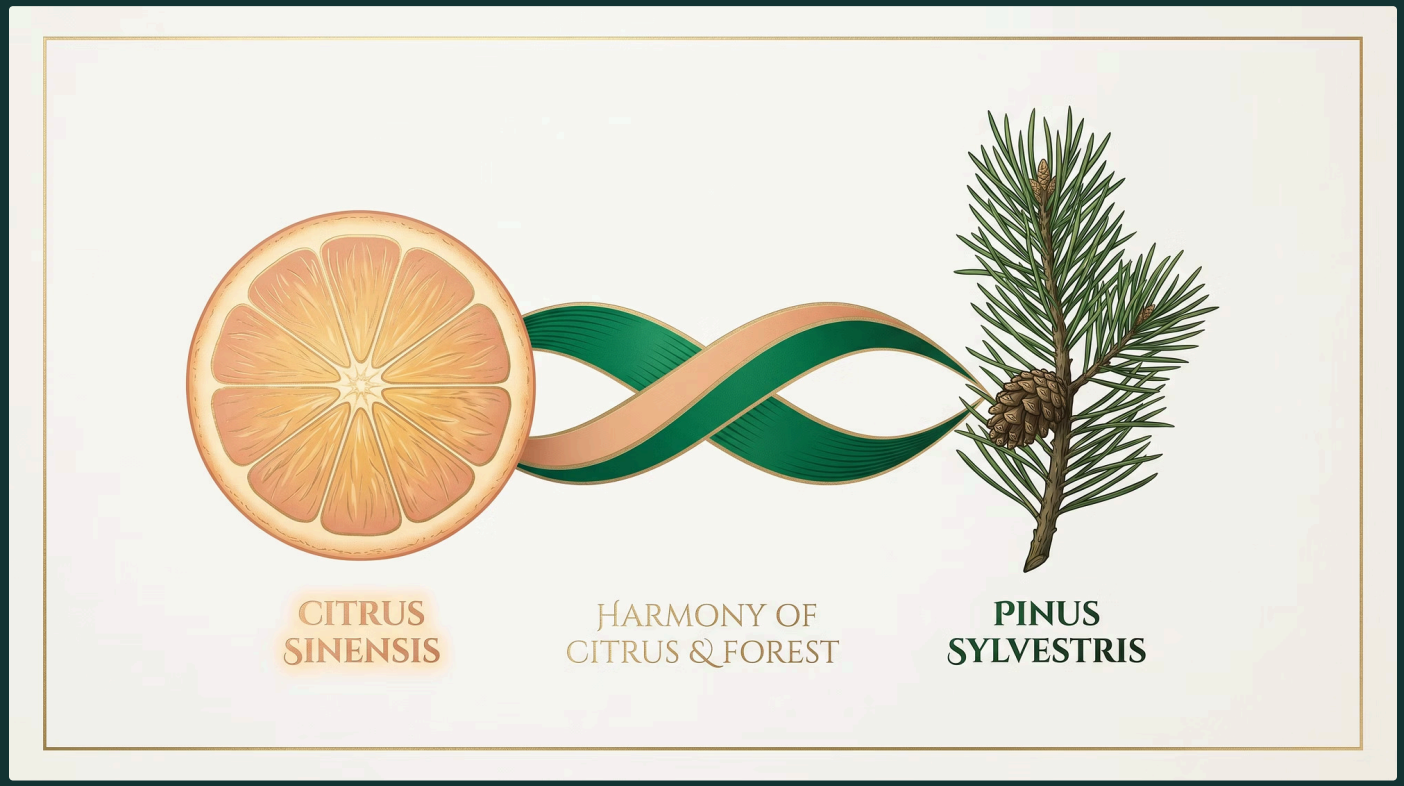
Ancak canlılıkta bu seçim %100 saflıktadır ve tüm canlılarda ortaktır.

Tesadüf Yetersiz

"Zaman" ve "tesadüf", bu mutlak saflıktaki tek yönlü tercihi açıklamakta aciz kalır.

Bu, canlılığın kökeninde kör bir tesadüfün değil, kasıtlı bir tercihin işlendiğini gösterir.

Limonen: Aynı Atomlar, Farklı Anlam



(R)-Limonen ve (S)-Limonen; her ikisi de 10 karbon ve 16 hidrojenden oluşur.

Koku, tat ve şifa; atomun zatından değil, atomların **diziliş biçiminden**, yani üzerindeki sanattan kaynaklanmaktadır.

Aynı Olan Her Şey

Ağırlıkları, bağları ve enerjileri aynıdır.

(R)-Limonen

Portakal kokusu verir.

(S)-Limonen

Çam veya limon kokusu verir.

Sentez: R ve S Harfleri Ne Anlatır?

01

Öncelik Sıralaması

CIP kuralları, kiral merkezdeki atom numarası hiyerarşisine dayalı bir öncelik sıralaması belirler.

02

Konfigürasyon Tescili

4. grup uzakta tutulurken 1→2→3 okunu takip ederek R veya S konfigürasyonu tescil edilir.

03

Tek Harfin Gücü

Bu tek harf; bir molekülün reseptörüne oturup oturamayacağını, şifa mi zehir mi olacağını, yaşam için işlevli mi işlevsiz mi sayılacağını belirler.

> Nasıl ki bir anahtarın dişleri rastgele oluşmaz ve mutlaka bir kilide göre tasarlanmışsa; biyolojik moleküllerin kiralitesi de yaşamın devamlılığı için özel olarak seçilmiş ve görevlendirilmiştir.